

## Синтез тиаамидов на основе алкалоида анабазина и некоторых био-генных аминов

Ахметкаримова Ж.С., Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Жиенбаева Д.Р.

ТОО «Институт органического синтеза и углехимии РК», Казахстан, 100008,

г. Караганда, ул. Алиханова, 1; e-mail: faziosu@rambler.ru

Взаимодействием арилальдегидов с вторичными аминами (морфолином, 1-бензилпиперазином) и серой по реакции Вильгеродта-Киндлера получены новые N-замещенные тиаамиды бензойных кислот.

### Введение

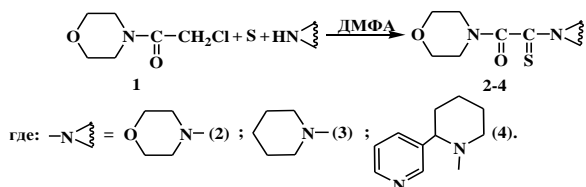
Благодаря многообразию свойств производные тиаамидов вызывают особый интерес так, как являются реакционноспособными соединениями и с успехом используются в органическом синтезе, в частности, в синтезе мезоинных бетаинов [1], производных тиазола [2,3] и других гетероциклов [4], в качестве тиаоцилирующих реагентов [5].

В плане поиска новых биоактивных соединений в работе приведены результаты синтеза и изучения свойств монотиооксамидов и тиаамидов на основе алкалоида анабазина и биогенных аминов - морфолина, пиперидина и 1-бензилпиперазина.

Известны различные методы получения тиаамидов. В основном они базируются на реакциях нитрилов, амидоксимов, иминоэфиров, имидоилхлоридов с сероводородом или другими производными серы [6,7].

### Результаты и обсуждение

Синтезы монотиооксамидов **2-4** осуществлялись взаимодействием хлорацетамидморфолина **1** с элементарной серой и аминами в присутствии триэтиламина в среде диметилформамида при комнатной температуре. Получение монотиооксамидов **2-4** проводили при соотношении реагирующих веществ хлорацетамидморфолид : сера : амин = 1 : 3 : 30 с выходами конечных продуктов 49,0-72,9% по следующей схеме:



Синтезированные соединения **2-4** представляют собой кристаллические и маслообразные продукты, растворимые во многих органических растворителях.

В результате изучения реакции было установлено, что монотиооксамиды **2-4** образуются в мягких условиях с выходами конечных продуктов 49,0-75,9% при комнатной температуре и что на выходы конечных продуктов **2-4** оказывает существенное влияние порядок смешивания реагирующих веществ. Использование

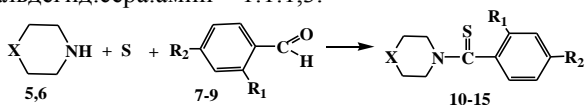
предварительно приготовленного раствора серы в аминах приводит к увеличению выходов соединений **2-4**. Объясняется это тем, что под действием аминной компоненты происходит расщепление восьмичленной циклической молекулы элементарной серы и в растворе накапливается достаточно большое количество полисульфид-анионов, которые значительно облегчают протекание процесса тиолирования метиленового фрагмента хлорацетамидморфолида. По-видимому, при достаточно высокой концентрации полисульфид-анионов, а не амины могут предпочтительно взаимодействовать с хлорацетамидморфолидом. После нуклеофильного замещения атома хлора получается соответствующий полисульфид, в котором под действием молекул амина происходит одновременное отщепление протона и разрыв сульфидной связи с образованием тиаальдегидного фрагмента. После взаимодействия тиаальдегида с амином образуется азометин, который далее окисляется под действием серы в соответствующий тиаамидный фрагмент. Следовательно, при достаточно высокой концентрации полисульфид-анионов, индуцируемых в системе сера-амины, возможна, по-видимому, реализация схемы с участием промежуточных структур, которые значительно облегчают протекание процесса тиолирования метиленового фрагмента.

Сравнение выходов конечных соединений показывает, что наиболее низкий выход наблюдается при использовании анабазина (49,0%), что очевидно связано с наличием в  $\alpha$ -положении пиперидинового цикла объемного пиридинного фрагмента с системой сопряженных  $\pi$ -связей. При определенной пространственной ориентации пиридинного фрагмента возможно сопряжение его ароматической электронной системы с неподеленной электронной парой атома азота пиперидиновой части молекулы, что приводит к снижению реакционной способности молекулы анабазина.

Одним из наиболее распространенных методов синтеза тиаамидов является реакция Вильгеродта-Киндлера.

Изучено взаимодействие замещенных бензальдегидов с гетероциклическими вторичными аминами - морфолином **5** и 1-бензилпиперазином **6** в

присутствии серы в условиях классической реакции Вильгеродта-Киндлера при микроволновом облучении. Хорошие выходы целевых продуктов **10-15** были получены при проведении реакции в среде ДМФА. Оптимальное соотношение альдегид:сера:амин = 1:1:1,3.



X = O (5,10-12); NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (6, 13-15).

R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub> = H (7,10,13); R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>O (8, 11, 14); R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=F (9, 12, 15).

Подбор наиболее эффективных условий синтеза проводился варьированием времени (от 1 минуты до 20 минут) и мощности излучения (от 70 до 750 Вт). В ходе исследования выявлено, что наиболее благоприятными условиями синтеза является мощность микроволнового облучения 750 Вт длительностью 2-5 минут. Оптимальное соотношение исходных реагентов 1:1:1. Установлено, что в ходе микроволнового облучения с использованием растворителя ДМФА из реакционной смеси выделен продукт с высоким выходом. В классических условиях данный синтез протекает в течение 2-2,5 ч.

Установлено, что выходы целевых продуктов **10-15** зависят от природы заместителя в ароматическом кольце альдегида. Электронодонорный заместитель (CH<sub>3</sub>O) в ароматическом кольце альдегида приводит к уменьшению выхода целевых продуктов **11, 14**, а введение электроноакцепторной группы (атома F), напротив, увеличивает выход продуктов **12, 15**.

Таким образом, в данной работе осуществлен синтез тиаминов на основе морфолина и 1-бензилпиперазина в условиях реакции Вильгеродта-Киндлера при СВЧ-облучении. Показано, что синтез при микроволновой активации является более эффективным методом получения целевых продуктов.

### Экспериментальная часть

ИК-спектры соединений **2-4** имеют сильную полосу поглощения в области 1610 см<sup>-1</sup>, обусловленную валентными колебаниями группы C=O, широкую полосу поглощения в области 1140 см<sup>-1</sup>, связанную с валентными колебаниями C=S группы и пик средней интенсивности в области 1510 см<sup>-1</sup>, соответствующий сложным колебаниям фрагмента -CO-N<. Морфолиновый фрагмент в составе молекулы был идентифицирован по валентным колебаниям метиленовых групп в области 2990-2930 см<sup>-1</sup>.

В спектрах ПМР соединений **2-4**, снятых в CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, метиленовые протоны морфолинового фрагмента резонируют в областях 3,60-3,80 м.д. и 4,05-4,25 м.д. в виде мультиплетов. Протоны, анабазинового фрагмента в соединений **4** проявляются в характерных областях спектра. Сигналы протонов CH<sub>2</sub>-групп в пиперидиновом фрагменте соединения **3** проявляются в области 3,40 м.д. и 3,60-3,80 м.д. в виде мультиплета.

В спектре ЯМР<sup>1</sup>H (4-бензилпиперазин-1-ил)(4-фторфенил)метантиона (**9**) присутствуют следующие сигналы протонов, δ, м.д.: 3,21 т (2H, CH<sub>2</sub>NPh), 3,42 т (2H, CH<sub>2</sub>NPh), 3,74 т (2H, CH<sub>2</sub>NC=S), 4,45 т (2H, CH<sub>2</sub>NC=S), 6,82 т (1H Ph), 6,94 д (2H, Ph), 7, 22 т (2H, Ph).

**Общая методика синтеза тиаминов на основе алкалоида анабазина.** Смесь 0,0057 моль хлорацетморфолид, мелкодисперсной серы, амин, в соотношении 1 : 3 : 30, в среде ДМФА при комнатной температуре перемешивали до окончания выделения сероводорода. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), выпавший осадок отфильтровали и перекристализовывали из изопропилового спирта.

**Общая методика синтеза тиаминов на основе биогенных аминов.** К смеси 0,0057 моль ароматического альдегида, 0,0057 моль биогенного амина и 0,0057 моль мелкодисперсной серы добавили 20 мл ДМФА, нагревали при 60-100<sup>0</sup>С при перемешивании до окончания выделения сероводорода. Охлажденную реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), выпавший осадок отфильтровали и перекристализовывали из изопропилового спирта.

### Библиографический список

- 1 Беликов В.Г. //Фармацевтическая химия. М.: Высшая школа, 1985. 552 с.
- 2 Шемякин М.М., Хохлов А.С., Колосов М.Н. //Химия антибиотиков. М.: Изд. АН СССР, 1961. С.337.
- 3 Машковский М.Д. //Лекарственные средства. 15-е издание. М.: ООО РИА «Новая волна», 2007. С. 814.
- 4 Бартошевич Р., Мечниковска-Столярчик В., Опшондек Б. //Методы восстановления органических соединений. – М.: Изд-во ИЛ, 1960. 406 с.
- 5 Ухов С. В., Коншин М. Е. //Синтез замещенных амидов 2-аминохинолин-3-карбоновой кислоты. Химия гетероциклических соединений. 1988. № 11. С. 1515-1517.
- 6 Машковский М.Д.// Лекарственные средства. М.:ООО РИА «Новая волна», 15-е издание. 2007. 1206 с.
- 7 Мельников Н.Н., Волков А.И., Короткова О.А. //Пестициды и окружающая среда. М.: Химия, 1977. 240 с.